

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Ranbaxy 250 mg compresse rivestite con film  
Ciprofloxacina Ranbaxy 500 mg compresse rivestite con film  
Ciprofloxacina Ranbaxy 750 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

250 mg: ogni compressa contiene 250 mg di ciprofloxacina in forma di ciprofloxacina cloridrato.

500 mg: ogni compressa contiene 500 mg di ciprofloxacina in forma di ciprofloxacina cloridrato.

750 mg: ogni compressa contiene 750 mg di ciprofloxacina in forma di ciprofloxacina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

250 mg: compresse bianche, biconvesse, rotonde rivestite con film, con inciso "CIP 250" e linea di frattura su di un lato e lisce sull'altro.  
La compressa può essere divisa in metà uguali.

500 mg: compresse bianche, a forma di capsula rivestite con film, con inciso "CIP 500" e linea di frattura su di un lato e lisce sull'altro.  
La compressa può essere divisa in metà uguali.

750 mg: compresse bianche, a forma di capsula rivestite con film, con inciso "CIP 750" su di un lato e lisce sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

*Ciprofloxacina Ranbaxy compresse rivestite con film è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia bisogna prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili relative alla resistenza alla ciprofloxacina.*

*Devono essere seguite le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.*

*Adulti*

- *Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi*
  - *esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva Ciprofloxacina Ranbaxy deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.*
  - *infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o in caso di bronchiectasie*
  - *polmonite*
- *Otite media cronica purulenta*
- *Esacerbazione acuta di sinusite cronica, in particolare se causata da batteri Gram-negativi*

#### *Infezioni delle vie urinarie*

- *Cistite acuta non complicata*

*Nella cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina Ranbaxy deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.*

- *Pielonefrite acuta*
- *Infezioni complicate delle vie urinarie*
- *Prostatite batterica*

#### *Infezioni dell'apparato genitale*

- *Uretrite e cervicite gonococciche dovute a ceppi sensibili di Neisseria gonorrhoeae*
- *Epididimo-orchite, compresi i casi da Neisseria gonorrhoeae*
- *Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di Neisseria gonorrhoeae*

*Nelle infezioni dell'apparato genitale sopra indicate, se sostenute da Neisseria gonorrhoeae o ritenute tali, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza della resistenza alla ciprofloxacina e confermare la sensibilità con prove di laboratorio.*

- *Infezioni del tratto gastrointestinale (ad esempio diarrea del viaggiatore)*
- *Infezioni intraddominali*

- *Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi*
- *Otite esterna maligna*
- *Infezioni delle ossa e delle articolazioni*
- *Profilassi delle infezioni invasive da Neisseria meningitidis*
- *Antrace inalatorio (profilassi e terapia a seguito di esposizione).*

*Ciprofloxacina può essere usata nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica.*

#### *Bambini e adolescenti*

- *Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica causate da Pseudomonas aeruginosa*
- *Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta*
- *Antrace inalatorio (profilassi e terapia a seguito di esposizione)*

*La ciprofloxacina può anche essere usata per trattare infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti qualora lo si ritenga necessario.*

*Il trattamento deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).*

## **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

### *Posologia*

Il dosaggio è determinato in base all'indicazione, alla gravità e al sito di infezione alla sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, alla funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti al peso corporeo.

La durata del trattamento dipende dalla gravità del disturbo e dal decorso clinico e batteriologico.

*Il trattamento di infezioni sostenute da certi batteri (ad esempio, Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter o Staphylococci) può richiedere dosi più elevate di ciprofloxacina e l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.*

*Il trattamento di alcune infezioni (ad esempio, malattia infiammatoria pelvica, infezioni intraddominali, infezioni in pazienti neutropenici ed infezioni delle ossa e delle articolazioni) può richiedere l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati a seconda dei patogeni coinvolti.*

*Adulti*

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (incluso potenzialmente una terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
<i>Infezioni delle basse vie respiratorie</i>		<i>500–750 mg due volte al giorno</i>	<i>7-14 giorni</i>
<i>Infezioni delle alte vie respiratorie</i>	<i>Esacerbazione acuta della sinusite cronica</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>7-14 giorni</i>
	<i>Otite media cronica purulenta</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>7-14 giorni</i>
	<i>Otite esterna maligna</i>	<i>750 mg due volte al giorno</i>	<i>da 28 giorni fino a 3 mesi</i>
<i>Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)</i>	<i>Cistite acuta non complicata</i>	<i>250-500 mg due volte al giorno</i>	<i>3 giorni</i>
	<i>Nelle donne in pre-menopausa può essere utilizzata una dose singola di 500 mg</i>		
	<i>Cistite complicata, Pielonefrite acuta</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>7 giorni</i>
	<i>Pielonefrite complicata</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>almeno 10 giorni; in alcuni casi specifici (come in caso di ascesso) può essere proseguito per oltre 21 giorni</i>
	<i>Prostatite batterica</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica)</i>
<i>Infezioni dell'apparato genitale dovute a ceppi sensibili di Neisseria gonorrhoea e</i>	<i>Uretrite e cervicite gonococciche</i>	<i>500 mg come dose singola</i>	<i>1 giorno (dose singola)</i>
	<i>Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>almeno 14 giorni</i>

<i>Infezioni del tratto gastrointestinale e infezioni intraddominali</i>	<i>Diarrea di origine batterica inclusi Shigella spp. tranne Shigella dysenteriae tipo 1 e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>1 giorno</i>
	<i>Diarrea causata da Shigella dysenteriae tipo 1</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>5 giorni</i>
	<i>Diarrea causata da Vibrio cholerae</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>3 giorni</i>
	<i>Febbre tifoide</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>7 giorni</i>
	<i>Infezioni intraddominali da batteri Gram-negativi</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>5-14 giorni</i>
<i>Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>7-14 giorni</i>	
<i>Infezioni delle ossa e delle articolazioni</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>massimo 3 mesi</i>	
<i>Pazienti neutropenici con febbre sospettata di essere causata da una infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con agenti antibatterici appropriati in accordo alle linee guida ufficiali.</i>	<i>500-750 mg due volte al giorno</i>	<i>La terapia deve proseguire per l'intera fase neutropenica</i>	
<i>Profilassi di infezioni invasive da Neisseria meningitidis</i>	<i>1x500 mg come dose singola</i>	<i>1 giorno (dose singola)</i>	
<i>Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio in soggetti in grado di ricevere una terapia orale, quando clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare prima possibile dopo esposizione accertata o presunta.</i>	<i>500 mg due volte al giorno</i>	<i>60 giorni dalla conferma dell'esposizione al Bacillus anthracis</i>	

*Popolazioni particolari*

*Popolazione pediatrica*

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (incluso un potenziale trattamento parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
<i>Fibrosi cistica</i>	<i>20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno per un massimo di 750 mg per dose</i>	<i>10-14 giorni</i>
<i>Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta</i>	<i>10-20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno per un massimo di 750 mg per dose</i>	<i>10-21 giorni</i>
<i>Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio in soggetti in grado di ricevere una terapia orale, quando clinicamente appropriato.  La somministrazione del farmaco deve iniziare prima possibile dopo esposizione accertata o presunta.</i>	<i>10-15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno per un massimo di 500 mg per dose</i>	<i>60 giorni a partire dalla conferma dell'esposizione a Bacillus anthracis</i>
<i>Altre infezioni gravi</i>	<i>20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno fino ad un massimo di 750 mg per dose.</i>	<i>In base al tipo di infezione</i>

### Pazienti anziani

*I pazienti anziani devono ricevere una dose stabilita in base alla gravità dell'infezione e della clearance della creatinina del paziente.*

### Compromissione renale

*Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate per i pazienti con compromissione della funzionalità renale:*

<b>Clearance della creatinina [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina sierica [μmol/l]</b>	<b>Dose orale [mg]</b>
> 60	< 124	<i>Vedere dosaggio abituale</i>
30-60	124-168	<i>250-500 mg ogni 12 ore</i>
< 30	> 169	<i>250-500 mg ogni 24 ore</i>

<i>Pazienti emodializzati</i>	<i>&gt; 169</i>	<i>250-500 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)</i>
<i>Pazienti in dialisi peritoneale</i>	<i>&gt; 169</i>	<i>250-500 mg ogni 24 ore</i>

---

#### *Compromissione epatica*

*Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è richiesto alcun aggiustamento della dose.*

*La somministrazione ai bambini con compromissione della funzionalità renale e/o epatica non è stata studiata.*

#### *Modo di somministrazione*

*Le compresse devono essere ingerite senza masticarle con del liquido. Possono essere prese indipendentemente dai pasti. Se assunte a stomaco vuoto il principio attivo è assorbito più rapidamente. Le compresse di ciprofloxacina non vanno assunte assieme ai latticini (ad es. latte e yoghurt) o a succhi di frutta arricchiti con sali minerali (ad esempio, succo d'arancia addizionato con calcio) (vedere paragrafo 4.5).*

*Nei casi gravi, o se il paziente non è in grado di assumere le compresse (ad esempio in caso di nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con la somministrazione endovenosa di ciprofloxacina e di proseguire fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.*

### **4.3. Controindicazioni**

- *Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.*
- *Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).*

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

*L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).*

#### *Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili*

*Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.*

### Infezioni gravi ed infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

La ciprofloxacina in monoterapia non è indicata per il trattamento delle infezioni gravi e delle infezioni potenzialmente sostenute da patogeni Gram-positivi o anaerobi. In tali infezioni la ciprofloxacina deve essere somministrata con altri agenti antibatterici appropriati.

### Infezioni da streptococchi (incluso *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni da streptococchi a causa di un'efficacia insufficiente.

### Infezioni dell'apparato genitale

Uretrite gonococcica, cervicite, epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni isolati.

Pertanto, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento di uretrite gonococcica o cervicite solo se può essere esclusa *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina.

Per l'epididimo-orchite e le malattie infiammatorie pelviche, la ciprofloxacina empirica deve essere presa in considerazione solo in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, una cefalosporina) a meno che possa essere esclusa *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se non viene raggiunto un miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento, la terapia deve essere riconsiderata.

### Infezioni del tratto urinario

La resistenza ai fluorochinoloni di *Escherichia coli*, il patogeno più comune coinvolto nelle infezioni del tratto urinario, varia in tutta l'Unione europea. I medici sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza locale di resistenza nell'*Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

La singola dose di ciprofloxacina che può essere utilizzata nella cistite non complicata nelle donne in pre-menopausa ci si aspetta che sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto alla durata della terapia. Ciò è tanto più da prendere in considerazione per quanto riguarda il livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

### Infezioni intraddominali

Vi sono dati limitati relativi all'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intraddominali post-chirurgiche.

### Diarrea del viaggiatore

La scelta di ciprofloxacina deve tenere in considerazione le informazioni sulla resistenza alla ciprofloxacina dei relativi patogeni nei paesi visitati.



### Infezioni delle ossa e delle articolazioni

*La ciprofloxacina deve essere usata in associazione ad altri agenti antimicrobici in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.*

### Antrace inalatorio

*L'impiego nell'uomo si basa sui dati di sensibilità in-vitro e sui dati sperimentali nell'animale, assieme ai dati limitati nell'uomo. Il medico deve fare riferimento ai documenti nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.*

### Popolazione pediatrica

*L'utilizzo della ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti deve seguire le indicazioni delle linee guida ufficiali. Il trattamento con ciprofloxacina deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o delle infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.*

*È stato dimostrato che la ciprofloxacina causa artropatie nelle articolazioni che portano peso in animali immaturi. Dati di sicurezza provenienti da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso di ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n = 335, età media = 6,3 anni, farmaci di confronto n = 349, età media 6,2 anni, intervallo di età = 1-17 anni) hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (distinta dai segni e sintomi clinici collegati alle articolazioni) al giorno + 42 del 7,2% e del 4,6%. Dopo un anno di follow-up l'incidenza delle artropatie collegate al farmaco è stata rispettivamente del 9,0% e del 5,7%. L'aumento nel tempo di sospette artropatie collegate al farmaco non è risultato statisticamente significativo tra i gruppi. Il trattamento deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, a causa dei possibili eventi avversi a carico delle articolazioni e/o dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).*

### Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica

*Gli studi clinici hanno incluso bambini ed adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni. Dati più limitati sono disponibili per il trattamento dei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni.*

### Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

*Il trattamento con ciprofloxacina delle infezioni delle vie urinarie deve essere preso in considerazione quando non possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati degli esami microbiologici. Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni.*

### Altre particolari infezioni gravi

*La ciprofloxacina può essere utilizzata in altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, quando non si possono usare altri trattamenti o dopo l'insuccesso di una terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica lo giustifichi.*

*L'uso della ciprofloxacina per particolari infezioni gravi, a parte quelle sopra menzionate, non è stato oggetto di studi clinici e l'esperienza clinica è limitata. Pertanto, si consiglia cautela quando si trattano pazienti con tali infezioni.*

### *Ipersensibilità*

*Reazioni allergiche e di ipersensibilità, incluse l'anafilassi e le reazioni anafilattoidi, possono verificarsi dopo una dose singola (vedere paragrafo 4.8) e possono essere potenzialmente fatali. In caso tale reazione il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto ed instaurato un adeguato trattamento medico.*

### *Tendini e rottura di tendine*

*In generale la ciprofloxacina non deve essere utilizzata nei pazienti con un'anamnesi di malattie o disturbi a carico dei tendini correlati al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in casi molto rari, dopo aver valutato la documentazione microbiologica dell'agente scatenante ed il rapporto rischio/beneficio, la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di determinate infezioni gravi, specialmente in caso di insuccesso della terapia standard o di resistenza batterica, qualora i dati microbiologici giustifichino l'utilizzo della ciprofloxacina.*

*Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.*

*Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.*

### *Pazienti con miastenia grave*

*La ciprofloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con miastenia grave perché i sintomi possono aumentare (vedere paragrafo 4.8).*

### *Disturbi della vista*

*Se la vista diventa compromessa o si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, deve essere consultato immediatamente un medico oculista (vedere paragrafo 4.8).*

### *Fotosensibilità*

*E' stato dimostrato che la ciprofloxacina può provocare reazioni di fotosensibilità. I pazienti che assumono ciprofloxacina, devono essere avvisati di evitare l'esposizione diretta ai raggi solari o alle radiazioni UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).*

### Convulsioni

*È noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni provocano convulsioni o abbassano la soglia convulsiva. Sono stati riferiti casi di epilessia. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie dell'SNC che possano predisporre a convulsioni. In caso di convulsioni si deve interrompere il trattamento con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8).*

### Neuropatia periferica

*Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).*

### Reazioni psichiatriche

*Reazioni psichiatriche possono manifestarsi anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, la depressione o psicosi possono evolversi a pensieri/ideazione suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. Se si dovessero verificare tali casi, il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto.*

### Disturbi cardiaci

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Ciprofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio anti-aritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio, ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia).

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in queste popolazioni. (vedere paragrafo 4.2 Pazienti anziani, paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

### Ipoglicemia

Come per gli altri chinoloni, è stata segnalata più spesso ipoglicemia nei pazienti diabetici, prevalentemente nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici, si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia (vedere paragrafo 4.8).

### Apparato gastrointestinale

*La comparsa di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche parecchie settimane dopo il trattamento) può indicare una colite da antibiotici (pericolosa per la vita, con possibile esito fatale), che richiede un trattamento immediato (vedere paragrafo 4.8). In*

*questi casi, il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziata una terapia appropriata. In tale situazione è controindicato l'uso di farmaci antiperistaltici.*

#### Apparato renale e urinario

*È stata segnalata cristalluria in associazione all'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che assumono ciprofloxacina devono essere appropriatamente idratati e si deve evitare un'eccessiva alcalinità delle urine.*

#### Danno renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta in gran parte immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa come descritto nel paragrafo 4.2 in modo da evitare un aumento di reazioni avverse da farmaco causate da accumulo di ciprofloxacina.

#### Apparato epatobiliare

*Con la ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica e di insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento deve essere interrotto qualora si manifestasse un qualsiasi segno o sintomo di malattia epatica (come anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome dolente).*

#### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

*Con la ciprofloxacina sono state segnalate reazioni emolitiche nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. In questi pazienti l'uso di ciprofloxacina deve essere evitata a meno che non si ritenga che il potenziale beneficio superi il possibile rischio. In questo caso si deve prestare attenzione all'eventuale insorgenza di emolisi.*

#### Disglicemia

*Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, compresa sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. In tutti i pazienti diabetici viene, perciò, raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.*

#### Resistenza

*Durante o dopo un ciclo di trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o in assenza di una superinfezione clinicamente evidente. Può esservi un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina nel corso di lunghi periodi di trattamento e quando si trattano infezioni nosocomiali e/o infezioni causate dalle specie di Staphylococcus e Pseudomonas.*

#### Citocromo P450

*La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può quindi provocare un aumento nella concentrazione sierica di sostanze, somministrate contemporaneamente, metabolizzate da*

questo enzima (ad esempio, teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina). È controindicata la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze assieme alla ciprofloxacina devono essere attentamente monitorati per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può essere necessario determinare la concentrazione sierica (ad esempio della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

#### Metotrexato

L'uso concomitante di ciprofloxacina e metotrexato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazioni con test di laboratorio

L'attività *in vitro* della ciprofloxacina nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe determinare dei falsi negativi dei test batteriologici su campioni prelevati da pazienti che stanno assumendo la ciprofloxacina.

#### Aneurisma e dissezione dell'aorta

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

#### Effetto di altri medicinali sulla ciprofloxacina

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (per es. calcio, magnesio, alluminio e ferro), chelati polimerici del fosfato (ad es. sevelamer), sucralfato o antiacidi, e formulazioni altamente tamponate (ad es. compresse di didanosina) contenenti magnesio, alluminio o calcio riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere

somministrata o 1-2 ore prima o almeno 4 ore dopo questi prodotti. Queste restrizioni non si applicano al gruppo degli antiacidi che appartengono alla classe degli H<sub>2</sub>-antagonisti.

#### Alimenti e latticini

Il calcio assunto con la dieta durante i pasti non influisce in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, l'assunzione concomitante di latticini o di bevande arricchite con sali minerali da soli (ad es. latte, yoghurt, succo d'arancia addizionato di calcio) e di ciprofloxacina deve essere evitata poiché l'assorbimento della ciprofloxacina può ridursi.

#### Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

La ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio anti-aritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4.)

#### Probenecid

Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina. La somministrazione contemporanea di probenecid e ciprofloxacina determina un aumento delle concentrazioni sieriche della ciprofloxacina.

#### Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) che risulta nel raggiungimento dei massimi picchi di concentrazione nel plasma in un tempo più breve. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e omeprazolo contenuti nel medicinale provoca una leggera riduzione del C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetto della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

La tizanidina non deve essere somministrata con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico condotto in soggetti sani, si è osservato un aumento della concentrazioni sierica della tizanidina (aumento della C<sub>max</sub> di 7 volte, intervallo 4-21 volte; aumento dell'AUC di 10 volte, intervallo 6-24 volte) quando somministrata in concomitanza alla ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche della tizanidina è associato al potenziamento dell'effetto ipotensivo e sedativo.

##### Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può essere inibito dalla concomitante somministrazione di ciprofloxacina, che può potenzialmente portare ad un aumento dei livelli plasmatici del metotrexato e del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

##### Teofillina

*La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione sierica della teofillina. Ciò può portare alla comparsa di effetti indesiderati causati dalla teofillina che in casi rari possono mettere in pericolo di vita o risultare fatali. Durante l'associazione deve essere monitorata la concentrazione sierica della teofillina e la dose di teofillina deve essere ridotta in base alle necessità (vedere paragrafo 4.4).*

#### Altre xantine

*In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o di pentossifillina (ossipentifillina) è stato osservato un aumento della concentrazione sierica di queste xantine.*

#### Fenitoina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e fenitoina può causare aumento o una riduzione dei livelli sierici di fenitoina per cui si raccomanda il monitoraggio dei livelli del farmaco.

#### Ciclosporina

È stato osservato un aumento transitorio della concentrazione della creatinina sierica quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina e ciclosporina contenuti nel medicinale. Pertanto, è necessario controllare frequentemente (due volte a settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

#### Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina con gli antagonisti della vitamina K può potenziarne gli effetti anticoagulanti. Il rischio può variare in base all'infezione di base, all'età e condizioni generali del paziente, per cui è difficile valutare il contributo di ciprofloxacina all'aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato). L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con gli antagonisti della vitamina k (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluinidone).

#### Glibencamide

In casi particolari, la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e glibenclamide contenuti nei medicinali, può intensificare l'azione della glibenclamide (ipoglicemia).

#### Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina in associazione con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come la fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della Cmax della duloxetina. Anche se non sono disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, ci si può aspettare effetti simili con la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

*In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, determina un incremento della Cmax e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si raccomanda di monitorare gli effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di modificare la*

*dose come appropriato durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).*

#### Lidocaina

È stato dimostrato in soggetti sani che l'uso concomitante di lidocaina contenuto nei medicinali e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina per via endovenosa del 22%. Anche se il trattamento con lidocaina è ben tollerato, può verificarsi una possibile interazione con la ciprofloxacina associata ad effetti indesiderati dopo la somministrazione concomitante.

#### Clozapina

*In seguito alla somministrazione concomitante per 7 giorni di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina, la concentrazione sierica della clozapina e della N-desmetilclozapina aumentava rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia il monitoraggio clinico e di modificare come appropriato il dosaggio di clozapina durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).*

#### Sildenafil

La Cmax e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrato in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la ciprofloxacina con il sildenafil tenendo in considerazione i rischi e i benefici.

#### Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina risultando 60 volte maggiore dell'esposizione all'agomelatina. Anche se non sono disponibili dati clinici per una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili a seguito di somministrazione concomitante ('Citocromo P450' al paragrafo 4.4).

#### Zolpidem

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina può aumentare i livelli ematici di zolpidem, non è raccomandato l'uso concomitante.

### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

*I dati disponibili relativi alla somministrazione di ciprofloxacina nelle donne in gravidanza non indicano malformazioni o tossicità fetale/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non dimostrano effetto nocivi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Negli animali giovani e nel periodo prenatale esposti a chinoloni, sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò, non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini delle articolazioni dell'organismo umano immaturo o del feto (vedere paragrafo 5.3).*

*A scopo precauzionale è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza.*



### Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Dato il potenziale rischio di danno alle articolazioni, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione. Pertanto, La capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può risultare compromessa.

#### 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati sono la nausea e la diarrea.

Qui di seguito sono elencati gli effetti indesiderati segnalati con la ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nel corso degli studi clinici e durante la fase post-commercializzazione. L'analisi di frequenza tiene conto sia dei dati derivati dalla somministrazione orale sia di quella endovenosa di ciprofloxacina.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> $\geq 1/100,$ $< 1/10$	<b>Non comune</b> $\geq 1/1000,$ $< 1/100$	<b>Raro</b> $\geq 1/10.000,$ $< 1/1000$	<b>Molto raro</b> $< 1/10.000$	<b>Frequenza non nota</b> (la frequenza non può definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		<i>Superinfezioni micotiche</i>			
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		<i>Eosinofilia</i>	<i>Leucopenia</i> <i>Anemia</i> <i>Neutropenia</i> <i>Leucocitosi</i> <i>Trombocitopenia</i> <i>a</i> <i>Trombocitemia</i>	<i>Anemia emolitica</i> <i>Agranulocitosi</i> <i>Pancitopenia</i> (pericolosa per la vita), <i>Depressione midollare</i> (pericolosa per la vita)	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			<i>Reazione allergica</i> <i>Edema allergico /angioedema</i>	<i>Reazione anafilattica</i> <i>Shock anafilattico</i> (pericoloso per la vita) (vedere	

				paragrafo 4.4) Reazione tipo malattia da siero	
<i>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</i>		<i>Anoressia</i>	<i>Iperglicemia, Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)</i>		<i>Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)</i>
<i>Disturbi Psichiatrici*</i>		<i>Iperattività psicomotoria/ agitazione</i>	<i>Confusione e disorientamento  Reazione ansiosa  Alterazione dell'attività onirica Depressione (che possono culminare in pensieri/ideazio ne suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)  Allucinazioni</i>	<i>Reazioni psicotiche (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)</i>	<i>Mania Ipomania</i>
<i>Patologie del Sistema Nervoso*</i>		<i>Cefalea Capogiri, Disturbi del sonno, Disturbi del gusto</i>	<i>Parestesia e Disestesia Ipoestesia  Tremori Convulsioni (inclusa epilessia) (vedere paragrafo 4.4)  Vertigini</i>	<i>Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi dell'andatura Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudo tumor cerebri</i>	<i>Neuropatia periferica e polineuropati a(vedere paragrafo 4.4)</i>
<i>Patologie dell'occhio*</i>			<i>Disturbi della vista (per esempio diplopia)</i>	<i>Distorsione visiva dei colori</i>	
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto*</i>			<i>Tinnito  Perdita dell'udito/  Calo dell'udito</i>		
<i>Patologie cardiache</i>			<i>Tachicardia</i>		<i>Aritmia ventricolare,</i>

					<i>e torsioni di punta (osservate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)</i>
<i>Patologie vascolari</i>			<i>Vasodilatazione Ipotensione Sincope</i>	<i>Vasculite</i>	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			<i>Dispnea (compresa l'asma)</i>		
<i>Patologie gastrointestinali</i>	<i>Nausea Diarrea</i>	<i>Vomito Dolore gastrointestinale e addominale Dispepsia Flatulenza</i>	<i>Colite associata ad antibiotico (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)</i>	<i>Pancreatite</i>	
<i>Patologie epatobiliari</i>		<i>Aumento dei livelli delle transaminasi Aumento dei livelli della bilirubina</i>	<i>Compromissione epatica Ittero colestatico Epatite</i>	<i>Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)</i>	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		<i>Eruzione cutanea Prurito Orticaria</i>	<i>Reazioni da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)</i>	<i>Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita)</i>	<i>Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)  Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici</i>

				<i>Necrosi epidermica tossica (pericolosa per la vita)</i>	<i>/DRESS)</i>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*</i>		<i>Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore al torace) Artralgia</i>	<i>Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi</i>	<i>Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendini (prevalentemente del tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4), Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)</i>	
<i>Patologie renali e urinarie</i>		<i>Compromissione renale</i>	<i>Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4), Nefrite tubulo-interstiziale</i>		
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*</i>		<i>Astenia Febbre</i>	<i>Edema Sudorazione (iperidrosi)</i>		
<i>Esami diagnostici</i>		<i>Aumento della fosfatasi alcalina ematica</i>	<i>Aumento dell'amilasi</i>		<i>Rapporto internazionale e normalizzato (INR) aumentato (nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)</i>
<i>Disturbi endocrini</i>					<i>Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico</i>

					(SIADH).
--	--	--	--	--	----------

*\*Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).*

#### *Popolazione pediatrica*

*L'incidenza di artropatia, riportata sopra, si riferisce a dati raccolti negli studi nell'adulto. Nei bambini, l'artropatia è un fenomeno segnalato comunemente (vedere paragrafo 4.4).*

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

*È stato segnalato un sovradosaggio di 12 g che ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. È stato segnalato un sovradosaggio di 16 g che ha dato luogo a insufficienza renale acuta.*

*I sintomi di sovradosaggio sono capogiri, tremori, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, fastidi addominali, compromissione renale ed epatica, come anche cristalluria ed ematuria.*

*È stata segnalata tossicità renale reversibile.*

*Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento ventricolare seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di monitorare la funzionalità renale, inclusi il pH e l'acidità delle urine, se necessario, per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere idratati adeguatamente. Il calcio o il magnesio che contengono antiacidi possono in teoria ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.*

*Solo una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata mediante emodialisi o dialisi peritoneale.*

In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni.  
Codice ATC: J01MA02.

#### *Meccanismo d'azione*

*In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, l'azione battericida della ciprofloxacina deriva dall'inibizione sia della topoisomerasi II (DNA-girasi) che della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, la trascrizione, la riparazione e la ricombinazione del DNA batterico.*

#### *Relazione farmacocinetica/farmacodinamica*

*L'efficacia dipende principalmente dal rapporto tra la concentrazione sierica massima (Cmax) e la concentrazione minima inibente (MIC) della ciprofloxacina per un batterio patogeno e dal rapporto tra l'area sotto alla curva (AUC) e la MIC.*

#### *Meccanismo di resistenza*

*La resistenza in-vitro alla ciprofloxacina può essere acquisita tramite un processo a fasi successive, per mutazioni del sito bersaglio sia nella DNA-girasi che della topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni che ne risulta è variabile. Mutazioni singole possono non determinare resistenza clinica, ma mutazioni multiple di solito determinano resistenza clinica a molti oppure a tutti i principi attivi appartenenti a questa classe.*

*L'impermeabilità e/o i meccanismi di resistenza di efflusso del principio attivo possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi appartenenti a questa classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto per ciascun principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza in-vitro sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, come le barriere alla permeazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata dai geni *qnr*.*

#### *Spettro dell'attività antibatterica*

*I breakpoint separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi da quelli resistenti:*

#### *Raccomandazioni EUCAST*

<b>Microorganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Breakpoint non correlati alla specie*</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* – i breakpoint per la ciprofloxacina sono relativi alla terapia ad alte dosi.

\* I breakpoint non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati di farmacocinetica/farmacodinamica e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specie specifiche. Devono essere utilizzate solo per le specie alle quali non è stato assegnato un breakpoint specie-specifico e non per le specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è opportuno conoscere le informazioni locali di resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. In base alle necessità, si deve consultare un esperto nei casi in cui la prevalenza locale della resistenza sia tale da mettere in discussione l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

Classificazione delle specie rilevanti in base alla sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

#### **SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI**

##### Aerobi Gram-positivi

*Bacillus anthracis* (1)

##### Aerobi Gram-negativi

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae\**

*Legionella spp.*  
*Moraxella catarrhalis*\*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella spp.*  
*Salmonella spp.*\*  
*Shigella spp.*\*  
*Vibrio spp.*  
*Yersinia pestis*

Anaerobi  
*Mobiluncus*

Altri microrganismi  
*Chlamydia trachomatis* (\$) *Chlamydia pneumoniae* (\$) *Mycoplasma hominis* (\$) *Mycoplasma pneumoniae* (\$)

***SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA***

Aerobi Gram-positivi  
*Enterococcus faecalis* (\$) *Staphylococcus spp.*\* (2)

Aerobi Gram-negativi  
*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>  
*Burkholderia cepacia*<sup>+</sup>\*  
*Campylobacter spp.*<sup>+</sup>\*  
*Citrobacter freundii*\*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Morganella morganii*\*  
*Neisseria gonorrhoeae*\*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*\*  
*Providencia spp.*  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Serratia marcescens*\*



<p><u>Anaerobi</u></p> <p><i>Peptostreptococcus spp.</i></p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b></p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobi</u></p> <p><i>Eccetto quelli elencati in precedenza</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* <i>L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate</i></p> <p>+ <i>Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi dell'Unione Europea</i></p> <p>(<math>\\$</math>): <i>Sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</i></p> <p>(1): <i>Sono stati effettuati studi in animali da laboratorio relativamente ad infezioni dovute all'inalazione di spore di Bacillus anthracis; questi studi mostrano che una terapia antibiotica, iniziata tempestivamente dopo l'esposizione, impedisce l'insorgenza della malattia se il trattamento è proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. La dose raccomandata nell'uomo si basa principalmente sulla sensibilità in-vitro e sui dati sperimentali nell'animale assieme a quelli limitati nell'uomo. Negli adulti, un trattamento della durata di due mesi a base di ciprofloxacina orale 500 mg due volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione da antrace nell'uomo. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</i></p> <p>(2): <i>S. aureus resistente alla meticillina esprime molto comunemente una resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è del 20-50% circa in tutte le specie di stafilococchi ed è di solito più elevato negli isolati nosocomiali.</i></p>

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

*A seguito di somministrazione orale di dosi singole da 250 mg, 500 mg e 750 mg di ciprofloxacina compresse, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente e ampiamente, soprattutto nell'intestino tenue, raggiungendo la massima concentrazione sierica entro 1-2 ore.*

*Dosi singole di 100-750 mg hanno determinato delle concentrazioni sieriche massime (C<sub>max</sub>) dose-dipendenti comprese tra 0,56 e 3,7 mg/L. La concentrazione sierica aumenta proporzionalmente per dosi fino a 1000 mg. La biodisponibilità assoluta è del 70-80% circa.*

È stato mostrato che una dose orale da 500 mg somministrata ogni 12 ore ha prodotto un'area sottesa alla curva concentrazione sierica-tempo (AUC) equivalente a quella prodotta da un'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore.

#### *Distribuzione*

Il legame proteico della ciprofloxacina è basso (20-30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 2-3 L/kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in diversi tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), seni paranasali, lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi), e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

#### *Biotrasformazione*

Sono state segnalate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come: desetilciprofloxacina (M 1), solfociprofloxacina (M 2), ossociprofloxacina (M 3) e formilciprofloxacina (M 4). I metaboliti hanno attività antimicrobica in-vitro ma inferiore rispetto al composto progenitore.

È noto che la ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

#### *Eliminazione*

La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale e, in minor misura, nelle feci. L'emivita di eliminazione sierica in soggetti con normale funzionalità renale è di circa 4-7 ore.

<b>Escrezione della ciprofloxacina (% della dose)</b>		
	<b>Somministrazione orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>
<i>Ciprofloxacina</i>	44,7	25,0
<i>Metaboliti (M<sub>1</sub>-M<sub>4</sub>)</i>	11,3	7,5

La clearance renale è compresa tra 180-300 mL/kg/h e la clearance corporea totale tra 480-600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un'augmentata dell'emivita della ciprofloxacina fino a 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta principalmente a secrezione transintestinale attiva e al metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

### *Popolazione pediatrica*

*I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici sono limitati.*

*In uno studio condotto nei bambini, la  $C_{max}$  e l'AUC non dipendevano dall'età (oltre un anno di età). Non si è osservato un incremento di rilievo nella  $C_{max}$  e nell'AUC in seguito alla somministrazione di dosi multiple (10 mg/kg tre volte al giorno).*

*In 10 bambini con grave sepsi, la  $C_{max}$  era di 6,1 mg/L (intervallo 4,6-8,3 mg/L) dopo un'infusione endovenosa di un'ora di 10 mg/kg nei bambini di età inferiore all'anno rispetto a 7,2 mg/L (intervallo 4,7-11,8 mg/L) nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni. I valori di AUC erano 17,4 mg\*h/L (intervallo 11,8-32,0 mg\*h/L) e 16,5 mg\*h/L (intervallo 11,0-23,8 mg\*h/L) nei rispettivi gruppi di età.*

*Questi valori rientrano nell'intervallo riscontrato negli adulti alle dosi terapeutiche. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti pediatrici con diverse infezioni, l'emivita attesa nei bambini è di circa 4-5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia tra dal 50 all'80%.*

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

*I dati non clinici non evidenziano particolare pericolo per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dosi singole, tossicità a dosi ripetute, potenziale cangeronico o tossicità riproduttiva.*

*Come nel caso di altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica nell'animale a livelli di esposizione clinicamente significativi. I dati di fotomutagenicità/fotocarcinogenicità mostrano un debole effetto fotomutagenico o fototumorigenico della ciprofloxacina in-vitro e in animali da laboratorio. Questo effetto era paragonabile a quello di altri inibitori della girasi.*

#### *Tollerabilità articolare*

*Come riportato per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina causa danni alle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alla cartilagine varia secondo età, specie e dose; il danno può essere ridotto scaricando il peso dalle articolazioni. Studi sugli animali maturi (ratto e cane) non hanno evidenziato di lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani Beagle giovani, la ciprofloxacina ha causato gravi alterazioni articolari dopo 2 settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ancora visibili dopo 5 mesi.*

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Povidone K-30  
Croscarmellosa sodica  
Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister trasparenti o bianco-opaco di PVC/PVDC/alluminio in scatole di cartone.

**250 mg:** Confezioni da: 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 e 160 compresse rivestite con film.  
Confezioni ospedaliere da 50 e 160 compresse rivestite con film.

**500 mg:** Confezioni da: 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100, 120 (dose singola) e 160 compresse rivestite con film. Confezioni ospedaliere da 50, 100 e 160 compresse rivestite con film.

**750 mg:** Confezioni da: 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 e 160 compresse rivestite con film.  
Confezioni ospedaliere da 50, 100 e 160 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20123 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- 037584012 “250 mg compresse rivestite con film” 10 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584024 “250 mg compresse rivestite con film” 12 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584048 “250 mg compresse rivestite con film” 20 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584051 “250 mg compresse rivestite con film” 30 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584063 “250 mg compresse rivestite con film” 100 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584075 “250 mg compresse rivestite con film” 160 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584087 “250 mg compresse rivestite con film” 50 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584099 “250 mg compresse rivestite con film” 160 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
  
- 037584101 “500 mg compresse rivestite con film” 6 cpr. in blister PVC/PVDC/Al

- 037584113 "500 mg compresse rivestite con film" 10 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584125 "500 mg compresse rivestite con film" 12 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584137 "500 mg compresse rivestite con film" 20 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584149 "500 mg compresse rivestite con film" 30 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584152 "500 mg compresse rivestite con film" 100 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584164 "500 mg compresse rivestite con film" 120 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584176 "500 mg compresse rivestite con film" 160 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584188 "500 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584190 "500 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584202 "500 mg compresse rivestite con film" 160 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
  
- 037584214 "750 mg compresse rivestite con film" 10 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584226 "750 mg compresse rivestite con film" 12 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584238 "750 mg compresse rivestite con film" 20 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584240 "750 mg compresse rivestite con film" 30 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584253 "750 mg compresse rivestite con film" 100 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584265 "750 mg compresse rivestite con film" 160 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584277 "750 mg compresse rivestite con film" 50 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584289 "750 mg compresse rivestite con film" 100 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al
- 037584291 "750 mg compresse rivestite con film" 160 x 1 cpr. in blister PVC/PVDC/Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:  
Marzo 2007**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**